

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公表

● 公表特許公報(A)

平4-501411

⑬ 公表 平成4年(1992)3月12日

⑭ Int. Cl.⁹A 61 K 9/28
8/52
31/18

識別記号

C
A

庁内整理番号

7624-4C
7624-4C
8413-4C※

審査請求 未請求

予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

(全 7 頁)

⑯ 発明の名称 結腸選択的到達性を持つ経口医薬用製剤

⑰ 特 願 平1-511019

⑱ 出 願 平1(1989)10月19日

⑲ 翻訳文提出日 平3(1991)4月16日

⑳ 国際出願 PCT/IT89/00069

㉑ 国際公開番号 WO90/04386

㉒ 国際公開日 平2(1990)5月3日

優先権主張 ㉓ 1988年10月20日㉔ イタリア(IT)㉕ 22379 A/88

⑳ 発 明 者 イアマルチノ ビエロ

イタリア国 イー モンツァ ヴィア マルサラ 27

㉑ 発 明 者 マフィオーネ グラツツィア

イタリア国 イー ミラノ ヴィア ヴィニョーリ 14

㉒ 発 明 者 ボンチーロ リノ

イタリア国 イー ミラノ ヴィア マンツォツティ 28

㉓ 出 願 人 ベーリンガー インゲルハイム

イタリア 10 50123 ファイレツェ ヴィア ペリツチエリア

イタリア ソチエタ ベル (番地なし)

アツィオーニ

㉔ 代 理 人 弁理士 中村 稔 外7名

㉕ 指 定 国 AU, DK, HU, JP, KR, NO, US

最終頁に続く

請求の範囲

1. 治療用活性物質を含むコア及び外部コーティングからなる結腸選択的到達性を持つ経口医薬用製剤であって、該コーティングが、適当な可塑剤を含み 7.0以上のpHで可溶性の陰イオン性コポリマーの内部層；あらゆるpHの溶液中で容易に膨張するゲル化ポリマーの中間層；及び胃酸中では不溶性であるが 5.5以上のpHでは可溶性の胃耐性ポリマーの外部層を含むことを特徴とする製剤。
2. 該内部層の陰イオン性コポリマーが、該コア上に10ないし30重量パーセント増になる量のメタクリル酸及びメタクリル酸メチルのコポリマー（ユードラジット®S）であり、該可塑剤がポリエチレングリコール、ジブチルフタレート、ジエチルフタレート、トリアセチン、ひまし油及びクエン酸エステル類から選択されることを特徴とする、請求項1記載の製剤。
3. 該中間層の該ゲル化ポリマーが、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリオキシエチレングリコール類、ポリビニルピロリドンから選択されることを特徴とする、請求項1記載の製剤。
4. 該ゲル化ポリマーが約25,000ないし約120,000の分子量及び、20℃の2%水性溶液中で測定した場合に約100ないし約15,000 Pa.s.の固有粘度を持つヒドロキシプロピルメチルセルロースであることを特徴とする、請求項3記載の製剤。
5. 該ゲル化ポリマーの量がコア重量の10ないし40パーセントの範囲に含まれることを特徴とする、請求項3若しくは4記載の製剤。
6. 該外部層の該胃耐性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセ

ルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートテトラヒドロフタレート、セルロースアセテートフタレート及び、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルのコポリマーから選択されることを特徴とする、請求項1記載の製剤。

7. 該治療用活性物質が、5-アミノサリチル酸、コルチコイド、抗腫瘍剤、抗生物質、鎮痛剤、抗炎症剤、ペプチド、蛋白質、抗腫瘍剤、及び化学療法剤から選択されることを特徴とする、請求項1記載の製剤。
8. 当該鎮痛剤がキネトロピウムブロマイドであることを特徴とする、請求項7記載の製剤。
9. 当該抗炎症剤がケトプロフェンであることを特徴とする、請求項7記載の製剤。

結腸選択的到達性を持つ経口医薬用製剤

本発明は胃腸管の下方部分、すなわち大腸及び特に結腸で放出される活性成分を含む新規の経口投与可能な医薬用製剤に関する。胃腸管の下方部分、すなわち大腸及び特に結腸での選択的放出を可能にする医薬用到達系の必要性は重要であり、かつ増大しつつある。

このような到達系は薬物を大腸中に投与する必要がある治療の場合、大きな利点を持つであろう。このような系の第一の治療上適用は、結腸及び直腸疾患の処置においてである。経口投与可能な医薬用製剤は、結腸及び直腸に到達する前に消化管における薬理学的活性成分の吸収及び分解の結果、この点において無効であることがしばしば見られている。それゆえに、薬理学的活性成分の結腸及び直腸への到達は通常、座薬若しくは洗腸剤の使用による直腸投与によってなされてきた。しかしながら、大腸中のこれらの製剤の分布は健康な被験者でも非常にばらついており（インターナショナル ジャーナル オブ ファーマコロジー (Int. J. Pharm.), 25巻, 第191 - 197 頁, 1985年）、横行及び上行結腸に達しないことが多い。特に、洗腸がまれに上行結腸に達するのに対して、座薬は直腸及びS字結腸に対してのみ有効である。さらに、直腸投与は経口投与よりも便利及び耐容性が一般に劣る。その結果、結腸選択的放出性を持つ経口投与可能な製剤が大腸及び直腸の疾患の治療に対して非常に有効かつ便利であろうことは、明白である。

活性成分の結腸に限定される放出は、病原微生物の成育によ

って、腸管下部における蛋白質類及びペプチド類の放出は、上記の問題点から通常非経口投与されるこのような化合物類の経口投与を可能にする手段になり得る。これから生じる可能性を持つ大きな利点が、洗腸処方よりも患者にとってはるかに受け入れ易く、かつ便利であることは明らかである。

この数年、腸の下方領域、好ましくは大腸若しくは結腸中に薬物を放出させることができる経口医薬用製剤を得るための多くの試みがなされてきた。

欧州特許 40590号より、pH 5.5でのみ溶解する陰イオン性カルボキシアクリル酸ポリマー、及び4級アンモニウム置換型アクリル酸ポリマー類から選択された水に不溶性のポリマーの混合物を含むコーティングがなされたコーティング顆粒から成る経口投与可能な医薬用製剤が知られている。この到達系の欠点は2種のポリマーが混合して存在することにより、pH 7でわずか1 - 2時間後にもこの放出が起こり得ることにあり、それにより、結腸に到達する以前に該薬物の一部が放出される可能性がある。

国際公開WO 83/00435号より、pH 7においてのみ水性媒体に溶解する陰イオン性ポリマー（ユードラジット® S）の適当量によりコーティングされた固形経口投与形態が知られている。この処方上の欠点は、該投与形態が結腸に到達するまで変化せずにいるように大量のユードラジットSを用いることによる。このような場合、該製剤はコーティングが完全に溶解する以前に排泄されてしまう可能性がある。

欧州特許 225189号より、薬物（蛋白質類及びペプチド類）を含み7以下のpHでは不溶性の被膜形成組成物でコーティングされたソフトゼラチンカプセルからなる結腸選択的到達系が知られている。該コーティング組成物は適当量のメタクリル酸及びその

で起こる大腸の感染症疾患の治療においても望ましい。このような症例において、経口投与可能な結腸選択的到達系を使用することにより、その部位における抗菌剤の高濃度レベルを得ることができ、通常の製剤よりも有益な局所効果を確実に行うことができる。

結腸選択的到達系の必要性は、大腸の癌治療における抗癌剤の投与についても非常に高い。事実、該疾患に冒された胃腸管のこの部分に特異的に抗癌剤を放出することにより局所的に高い有効薬剤濃度を達成させ、同時に小腸での吸収による副作用を強く抑える。

結腸選択的到達系の他の治療上の可能性には、小腸ではほとんど吸収されない薬物を投与して、それらが小腸に達した時に局所若しくは全身のいずれかに有意の治療効果を得ることがある。

例えば、過敏性腸症候群の治療においてはある種の鎮痙剤は該平滑筋に直接作用を示す。そこで、結腸選択的到達系を用いることにより、このような鎮痙剤は小腸での吸収が（実質的にさえも）全くなく、かつ、大腸平滑筋により選択的な効果を与えて、その特異的作用部位に効果をもたらすことができる。

該結腸選択的到達系を適用する他の非常に重要な理由は、胃十二指腸液により分解されるか、若しくは胃あるいは小腸に副作用を誘発する経口薬物の投与が可能になることである。

特に、結腸選択的到達系は、胃及び十二指腸液中で分解されるために経口投与ではほとんど効果がなくなることが知られている蛋白質類及びペプチド類の経口投与においてうまく適用することができる。

回盲移行部に存在するパイアー匿がリンパ節吸収により蛋白質吸収においてある役割を演じることが同時に知られている。

エステルのコポリマー（ユードラジット RS, L, S）の混合物からなる。胃腸管内のpHの生物学的変異性により、この系の確実性はかなり低く、関連するリスクには初期の7以上のpHにより結腸に達する以前に放出されること、あるいは結腸中に放出されることなく完全な形態で排泄されることがある。

BE特許903502号より、薬物を結腸中に放出するための浸透系も知られている。この場合、該放出は腸で溶解し該浸透ポンプを誘導する陽性コーティングポリマー類の使用に基づいている。

本発明者は今回、治療用活性物質を含む特殊な組成のコーティングを施したコアが、腸管下部、特に大腸（結腸）に対する活性物質のより特異的かつ確実な放出をもたらすことを見出したが、これが本発明の目的である。

本発明はそれゆえに、胃腸管の下方部分、特に大腸若しくは結腸で放出される薬物を含み、治療用活性物質を含むコアと以下の3層を含むことを特徴とするコーティング層とから成る新規の経口投与可能な医薬用製剤に関する：

- 1) 7以上のpHにおいて可溶性の適当量の陰イオン性コポリマー及び適当な可塑剤を含む内部層；
- 2) あらゆるpHの腸液中で膨張して厚いゲル層を形成する適当量のゲル化ポリマーを含む中間層；
- 3) 腸内で速やかに溶解することができる、適当量の胃耐性ポリマーを含む外部層。

該コアは治療用活性物質を、単独あるいはキャリアー物質との混合物の形で、若しくはキャリアー粒子の表面上に分散して含有してもよい。

7以上のpHで溶解する支持剤として用いられる陰イオン性ポリマーには、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルから誘導される

特表平4-501411(3)

ポリマー類が含まれる。遊離カルボキシル基対該エステル基の比率は、約1:2である。該ポリマーの平均分子量は約135,000(ユードラジット®S)である。このコポリマーは該コア上に10ないし30重量パーセントの量で用いられる。好ましくはユードラジット®Sを該コア上に12ないし18重量パーセントの量で用いる。ユードラジット®Sの量は、7.0以上のpHで該コーティング層が腫瘍に速やかに溶解するように、約40-120ミクロン、好ましくは60-80ミクロンの厚みの被膜が得られるように決定される。

コーティング処理を可能にし、かつ滑らかなコーティング被膜を得るような適切な量で存在する適当な可溶性には、ポリエチレングリコール、ジブチルフタレート、ジエチルフタレート、トリアセチン、ひまし油及びクエン酸エステル類が含まれる。該内層の量は、該中間層が溶解し尽くした後、7.0以上の定常的pHに到達した時に該活性成分が速やかに放出されるように計算される。

該中間コーティング層に用いられるゲル化ポリマーは、あらゆるpHの水性溶液中で容易に膨張して厚いゲル層を作るポリマー物質である。有用なゲル化ポリマーには、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール類、ポリオキシエチレングリコール類、ポリビニルピロリドン若しくはそれらの混合物、好ましくは約25,000ないし約120,000の分子量、及び約100-15,000 mPa.の固有粘度を持つヒドロキシプロピルメチルセルロース(メソセル®K100、K4M及びK15M)が含まれる。

該ゲル化ポリマーは、該コアに対して10ないし40重量パーセント、好ましくは20ないし30重量パーセントの量で最初の内部層上に直接使用する。使用する量は、約40-120ミクロン、好ましくは

80-100ミクロンの被膜の厚みに対応し、該薬剤が腫瘍に接触するようになった時に粘性的ゲル層が得られるものである。該ゲル化過程は該医薬用薬剤の溶解を遅らせる。

少量の投与単位の小腸の通過時間は下腹若しくは便秘があってもかなり一定である(S. T. P. ファーマコロジー, 2, 22巻, 第1015-1022頁, 1986年)ことが明らかにされているため、該ゲル層の型及び量は上記のように約2-4時間の遅延が得られるように選択される。該ゲル層とpH感受性の内部層の組合せが、生物学的変異性によって最大pHが仮に7以上に達する場合でも、腸管通過時間内に該内部層が腫瘍によって影響を受けないことを確実にする。

該外部層に使用する胃耐性ポリマーは、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートトラヒドロフタレート等の通常使用される腸溶物質類、好ましくはメタクリル酸及びメタクリル酸メチルから誘導されるpH5.5で溶解する陰イオン性コポリマー(ユードラジット®L)等のアクリルポリマー類から選択される。

本発明の被膜に含まれる治療用活性物質は、腸管下部、好ましくは大腸で放出された際にそれにより有益な効果が得られる物質である。

本発明によって使用される活性物質として、以下を列挙することができる:

a) 5-アミノサリチル酸若しくはコルチコイド類等の、結腸及び直腸疾患、例えば潰瘍性結腸炎若しくはクローン病の局所治療に用いられる薬物類;

b) 抗菌剤及び抗生物質等の、大腸の感染症の局所治療に用いられる薬物類;

c) 抗腫瘍化学療法剤等の、大腸限局性の癌治療に用いられる薬物類;

d) 腸管上部若しくは胃においてほとんど吸収されず、腸管下部で放出された際に局所的若しくは全身性吸収による有益な治療効果が得られる薬物類。このカテゴリーには該平滑筋に局所作用を持つことが知られているキネトロビウムブロマイド等の鎮痙剤が含まれる;

e) 胃若しくは小腸において、例えばその刺激性若しくは潰瘍誘発性の性質により、低して副作用をもたらし、そのため腸管下部における吸収により副作用を小さくすることができる薬物類。このカテゴリーにはケトプロフェン、イブプロフェン等の非ステロイド系抗炎症剤が含まれる;

f) 胃若しくは十二指腸液中で分解される薬物類。このカテゴリーには、腸管下部において放出された際に良好な吸収が得られることにより、インシュリン、ガストリン、ペントガストリン、カルシトニン、グルカゴン、ヒト成長ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、エンケファリン、オキシトシン、副甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン及びバソプレシン等のペプチド及び蛋白質薬物類が特に含まれる。

上で定義したような医薬用薬剤の製造方法は、既知の手法により製造されたコアにそれぞれのコーティング溶液若しくは適当な溶媒中での分散体の噴霧により3層コーティングを施すことにある。

実用的な手法によれば、該活性本体を含むコアは顆粒化若しくは打錠により製造してもよい。最初の例ではそれらのサイズを

0.5から1.5mmまでの範囲に対応させてもよく、一方打錠法では該打錠直径は2mmである。こうして得られたコアは、ポリサッカライド類、微小結晶セルロース及びワックス類等の医薬用薬剤に通常使用される型の医薬用不溶性物質を含んでもよい。これらのコア上に、選択されたポリマー(ユードラジット®S)の有機溶液を適当な可溶性と共に従来の法により噴霧することによりコーティング内部層を塗布する。該中間層は、適当な溶媒混合物を用いたゲル化ポリマーの適当な溶液若しくは分散を噴霧することにより該内部層上に塗布される。この目的で、アルコール等の適当な溶媒の混合物が好ましくは用いられる。その後該胃耐性ポリマーの適当な溶液の噴霧により、該外部層が塗布される。

本発明によりコーティングされたコアや錠剤は投与単位の中に含まれるものであり、各投与単位は通常最低約10個のコーティングされたコアを含む。コーティングされたコアの数は、使用される活性物質の有効用量に明らかに依存する。適当な投与単位としては、硬ゼラチンカプセルを挙げることができる。該投与単位中には医薬上許容しうる添加剤も含まれてよい。

これより本発明を幾つかの実施例に基づいて具体的に説明するが、それらを限定的なものと考えるべきではない:

実施例1

医薬用活性物質を含むコアを以下の処方により製造した:

| | |
|-----------------|--------|
| ケトプロフェン | 2 mg |
| ラクトース | 4.96mg |
| 澱粉 | 0.80mg |
| ポリビニルピロリドン(PVP) | 0.16mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.80mg |

ケトプロフェン、ラクトース及び澱粉を、プラネタリーミキサ

特表平4-501411(4)

一中で10分間風和した。その後、PVPの水溶性液を該粉末混合物に徐々に加え、均一の顆粒を得た。この顆粒を細いかけ、50℃の乾燥器中で16時間乾燥した。該乾燥済み顆粒を適当な篩に通して整粒し、ステアリン酸マグネシウムを加えて滑らかにした。打錠機を用いて、それぞれ直径 2mm、重量 8mgの錠剤を製造した。該コアは米国薬局方要綱による測定では、水中において約2分の崩壊時間を示した。該コアにその後、以下の層コーティング処理を施した。内層は、回転釜中で予め45℃に加熱された該コア上に、以下の溶液を室温で連続的に噴霧することにより塗布した:

| | |
|---------------|---------|
| ユートラジット S 100 | 8% W/W |
| ジエチルフタレート | 2% W/W |
| 70% エタノール | 90% W/W |

該コアの重量増加は、約60ミクロンの厚みで乾燥した物質1.2mgに相当した。

中間層は、上記のようにコーティングされたコアを同様の回転釜中で45℃に加熱したものに以下の溶液を室温で連続的に噴霧することにより塗布した:

| | |
|--------------------------------|-----------|
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メソセル K 4 M) | 4 % W/W |
| ポリエチレングリコール 400 (PEG 400) | 0.5% W/W |
| 95% エタノール | 85.5% W/W |
| 水 | 10.0% W/W |

該溶液は、95% W/Wエタノールに攪拌しながらメソセルK 4 Mを徐々に加えた後、得られたメソセルのアルコール懸濁液にPEG 400の水溶性液を室温で加えて製造した。該中間層を塗布したコアをその後約35℃の温度に保った。該コアの重量増加は、約100

ミクロンの厚みで乾燥した物質 2mgに相当した。

外層は、上記のように二重にコーティングされたコアを同様の回転釜中で45℃に加熱したものに以下の溶液を室温で連続的に噴霧することにより塗布した:

| | |
|---------------|---------|
| ユートラジット S 100 | 8% W/W |
| ジエチルフタレート | 2% W/W |
| 80% エタノール | 90% W/W |

該コアの重量増加は、約30ミクロンの厚みで乾燥した物質 0.6mgに相当した。コーティングの完了した該コアは11.8mgの平均重量を示した。

50mgのケトプロフェンを含む投与単位を得るように、1個のハードゼラチンカプセル中に25個のコーティングされたコアを入れた。

インビトロ試験

ケトプロフェンの放出速度は、先ず米国薬局方XXI 1244頁に述べられているバドル法により、pH 7.4のリン酸バッファー溶液中で37℃、50 rpmで測定した。該溶液から種々の時間にサンプルを取り、放出されたケトプロフェンの量を分光光度法により測定した。該放出試験の結果は以下の通りである:

| 放出量 (%) | 10% | 50% | 100% |
|----------------|------|------|------|
| コア、非コーティング | 1' | 15' | 60' |
| コア、内層によりコーティング | 60' | 75' | 120' |
| コア、内層及び | | | |
| 中間層によりコーティング | 160' | 180' | 300' |
| コア、3層によりコーティング | 170' | 180' | 300' |

また、ケトプロフェンの放出速度をマンツェル (Munzel, ジャーナルオブファーマシューティカルサイエンス (J. Pharm. Sci.), 56巻, 第 773頁, 1967年、及びアーカイブズオブファーマシー (Arch. Pharm.), 293巻, 第 766頁, 1960年) の半量変化法により測定した。溶液サンプルを種々の時間に取り、放出されたケトプロフェンの量を分光光度法により測定した。

該放出試験の結果は以下の通りである:

| pH | 時間 (h) | 放出 (%) |
|-----|--------|--------|
| 1.2 | 1 | 0 |
| 2.0 | 2 | 0 |
| 8.4 | 3 | 0 |
| 7.0 | 4 | 0 |
| 7.2 | 5 | 0 |
| 7.3 | 6 | 5 |
| 7.4 | 7 | 48 |
| 7.4 | 7.5 | 77 |
| 7.4 | 8 | 96 |

これらの結果は、本発明により望ましい放出特性を持つ製剤を得ることができることを確証付けている。

実施例 2

異なる溶解度特性を持つ他のモデル物質として、キメトロビウムブロマイドを以下の処方で用いた:

| | |
|--------------|--------|
| キメトロビウムブロマイド | 2 mg |
| ラクトース | 4.96mg |
| 澱粉 | 0.80mg |
| PVP | 0.16mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.08mg |

コアの製造方法は実施例 1 に述べたものと同様であった。

打錠により得られた各コアは、重量が 8mg、直径が 2mmであり、米国薬局方XXI により測定すると1分の水中崩壊時間を示した。その後、該コアに実施例 1 で述べたのと同様の溶液及び作業条件を用いて3層コーティングを施した。コーティングの完了した該コアは、11.8mgの平均重量を示した。

インビトロ試験

キメトロビウムブロマイドの放出速度を米国薬局方XXI 1246頁に述べられているバドル法により、pH 7.4のリン酸バッファー溶液中で37℃、50 rpmで測定した。種々の時間に溶液サンプルを採取し、放出されたキメトロビウムブロマイドの量をHPLCで測定した。

放出量 (%) で見るとキメトロビウムブロマイドの溶解時間

| 放出量 (%) | 10% | 50% | 100% |
|----------------|------|------|------|
| コア、非コーティング | 1' | 10' | 15' |
| コア、内層によりコーティング | 5' | 20' | 100' |
| コア、内層及び | | | |
| 中間層によりコーティング | 110' | 130' | 220' |
| コア、3層によりコーティング | 120' | 180' | 240' |

実施例 3

インビトロ試験

他のモデル物質として、トルイジンブルーを以下の処方で用いた:

| | |
|----------|--------|
| トルイジンブルー | 2 mg |
| ラクトース | 4.96mg |
| 澱粉 | 0.80mg |

PVP 0.18mg
ステアリン酸マグネシウム 0.08mg

コアの製造方法は、実施例1で述べたのと同様であった。打錠により得られた各コアは、重量が 8mg、直径が 2mmであり、米国薬局方XIIにより測定すると3分の水中崩壊時間を示した。該コアに実施例1で述べたのと同様の被覆及び作業条件を用いて3層コーティングを施した。コーティングの完了した該コアは、11.8mgの平均重量を示した。

該錠剤類は十二指腸中に直接挿入し、該実験は該錠剤の移動及び崩壊の挙動に焦点を当て、コーティングの強度及び該胃腸管中の染色位置を崩壊の指標とした。

実験動物（メスのCD-C085 ラット、体重200-225g、24時間絶食、水は自由に摂取）を軽く麻酔し、開腹した；十二指腸の上部を小さく切開し、そこから該十二指腸中に3個の小錠剤（11.8mg）を挿入した。該傷は金属鉗鉤針で縫合した。

該ラットは以下の時点（時間）に屠殺した：

5, 10, 12, 18, 24, 32。

各時間にラットを3匹ずつ処理した。

実験の最後に腸管全体を摘出し、最終的な染色スポット及び該錠剤の位置と強度の両方を検査するために切開する以前に、その長さを測った。

結 果

5時間後：錠剤は小腸の全長の75%を移動していた；コーティングは浸食されておらず、色素は放出されていなかった。

10時間後：錠剤は小腸の全長を移動し、盲腸に達していた；これらは崩壊及び色素の放出を始めていた。

特表平4-501411(5)

12時間後：錠剤は盲腸及び結腸中にあり、それらは種々の濃度の色素で染まっていた。

18時間後：12時間後に観察されたのと同様の状態であった。

24時間後：錠剤は完全に崩壊していた；色素及びコーティングの残骸は盲腸、結腸及び糞中に見られた。

32時間後：錠剤は糞と共に排出され、色素は依然盲腸、結腸及び糞中に観察された。

考 察

十二指腸中に入れられた錠剤は、10時間以内にコーティングの著しい変化及び色素の放出なしに小腸の全長を移動した；全例で色素は小腸中には存在せず、該錠剤が崩壊し始める盲腸及び結腸中のみ存在した。

この結果は、本発明の方法により、望ましい放出特性を持つ錠剤が得られることを確証付けている。

補正書の翻訳文提出書
(特許法第184条の8)

平成 34.16 日
年 月

特許庁長官 植 松 敏 殿

1. 特許出願の表示 PCT/IT89/00069

2. 発明の名称 結腸選択的到達性を持つ経口医薬用錠剤

3. 特許出願人

名 称 イステイテュート デ アンジェリ
ソチエタ ペル アツィオーニ

4. 代理人

住 所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号
電話(代) 3211-8741番

氏 名 (5995) 弁理士 中 村 統

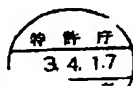


5. 補正書の提出年月日 1990年9月20日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

1 通



34条補正書

p. 4

この処方の欠点は、該投与形態が結腸に到達するまで変化せずにいるように大量のユードラジットSを用いることによる。このような場合、該錠剤はコーティングが完全に溶解する以前に崩壊してしまう可能性がある。

欧州特許 225189号より、薬物（蛋白質類及びペプチド類）を含む7以下のpHでは不溶性の被覆形成組成物でコーティングされたソフトゼラチンカプセルからなる結腸選択的到達系が知られている。該コーティング組成物は適当な量のメタクリル酸及びそのエステルのコポリマー（ユードラジット RS, L, S）の混合物からなる。胃腸管内のpHの生物学的変異性により、この系の確実性はかなり低く、関連するリスクには初期の7以上のpHにより結腸に達する以前に放出されること、あるいは結腸中に放出されことなく完全な形態で排泄されることがある。

B E特許903502号より、薬物を結腸中に放出するための浸透系も知られている。この場合、該放出は腸で溶解し該浸透ポンプを誘導する膨潤コーティングポリマー類の使用に基づいている。

B E-A-652807号は以下から成る、結腸中における漸進的かつ持続性放出を行う経口投与可能な錠剤に関する：

(a) 治療用活性物質を含むコア

(b) 1. 酸性のpHにおいて可溶かつ塩基性のpHにおいて不溶の内部層

2. あらゆるpHで水に可溶な中間層（アラビアゴム、ゼラチンから成る、11-12頁、特に、例えば12頁、12行）

3. 塩基性のpHにおいて可溶かつ酸性のpHにおいて不溶の外部層。

本発明者は今回、治療用活性物質を含むコアに特殊な組成のコーティングを施した物が、腸管下部、特に大腸（結腸）に対する活性物質のより特異的かつ確実な放出をもたらすことを見出したが、これが本発明の目的である。

本発明はそれゆえに、胃腸管の下方部分、特に大腸若しくは結腸で放出される薬物を含み、治療用活性物質を含むコアと以下の3層を含むことを特徴とするコーティングとから成る新規の経口投与可能な医薬用製剤に関する：

1.) 7以上のpHにおいて可溶性の適当量の陰イオン性コポリマー及び適当な可製剤を含む内部層；

セルロースフタレート、ポリビニルアセチルフタレート、ヒドロキシエチルセルロースフタレート、セルロースアセチルトトラヒドロフタレート、セルロースアセチルフタレート及び、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルのコポリマーから選択されることを特徴とする、請求項1記載の製剤。

7. 該治療用活性物質が、5-アミノサリチル酸、コルチコイド、抗菌剤、抗生物質、鎮痛剤、抗炎症剤、ペプチド、蛋白質、抗腫瘍剤、及び化学療法剤から選択されることを特徴とする、請求項1記載の製剤。

8. 該鎮痛剤がキメトロピウムブロマイドであることを特徴とする、請求項7記載の製剤。

9. 該抗炎症剤がケトプロフェンであることを特徴とする、請求項7記載の製剤。

10. 治療用活性コア及び、それぞれ異なる溶解性及び崩壊特性を持つ3層のコーティング層を含む経口投与可能な医薬用製剤の製造方法であって、該コーティング層の第一層を7.0以上のpHで可溶性可製化された陰イオン性コポリマーの有機溶液を噴霧することにより当該コア上に塗布し、次にあらゆるpHの溶液中で容易に影響する第二層である中間層を形成するゲル化ポリマーの有機溶液若しくは分散液を噴霧コーティングし、最後に胃液中では不溶であるが5.5以上のpHでは可溶性の第三層である外部層を形成する胃耐性ポリマーの有機溶液を該第二層上に噴霧コーティングする工程を含み該噴霧コーティング工程の全てが室温で行われることを特徴とする方法。

11. 該有機溶液が全て水-エタノール溶液であることを特徴とする、請求項10記載の方法。

12. 該第二層である中間層の該ゲル化ポリマーが、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール類、ポリオキシエチレングリコール類、ポリビニルピロリドンから選択されることを特徴とする、請求項10記載の方法。

請求の範囲

1. 治療用活性物質を含むコーティングされたコアから成り、該コーティングが、135,000の平均分子量を持ち7.0以上のpHで水性溶液中に可溶性可製化された陰イオン性アクリル系コポリマーの内部層；25,000ないし120,000の分子量及び100ないし15,000Pa.s.の固有粘度を持つゲル形成性修飾セルロースポリマーの中間層；及び5.5以上のpHで水性溶液中に可溶性胃耐性ポリマーの外部層を含むことを特徴とする、経口投与可能な医薬用製剤。

2. 該内部層の陰イオン性コポリマーが、該コア上に10ないし30重量パーセント増になる量のメタクリル酸及びメタクリル酸メチルのコポリマー（ユードラジット®S）であり、該可製剤がポリエチレングリコール、ジブチルフタレート、ジエチルフタレート、トリアセチン、ひまし油及びクエン酸エステル類から選択されることを特徴とする、請求項1記載の製剤。

3. 該中間層の該ゲル化ポリマーが、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択されることを特徴とする、請求項1記載の製剤。

4. 該ゲル化ポリマーが25,000ないし120,000の分子量及び、20℃の2%水性溶液中で測定した場合に100ないし15,000 Pa.s.の固有粘度を持つヒドロキシプロピルメチルセルロースであることを特徴とする、請求項3記載の製剤。

5. 該ゲル化ポリマーの量が、コア重量の10ないし40パーセントの範囲に含まれることを特徴とする、請求項3若しくは4記載の製剤。

6. 該外部層の該胃耐性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチル

ース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール類、ポリオキシエチレングリコール類、ポリビニルピロリドンから選択されることを特徴とする、請求項10記載の方法。

13. 該ゲル化ポリマーが、25,000ないし120,000の分子量及び、20℃の2%水性溶液中で測定した場合に100ないし15,000 Pa.s.の固有粘度を持つヒドロキシプロピルメチルセルロースであることを特徴とする、請求項12記載の方法。

14. 該第一層の該陰イオン性コポリマーが、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルのコポリマー（ユードラジット®S）であり、該コポリマーがポリエチレングリコール、ジブチルフタレート、ジエチルフタレート、トリアセチン、ひまし油及びクエン酸エステル類から選択される可製剤によって可製化されていることを特徴とする、請求項10記載の方法。

15. 該外部層の該胃耐性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセチルフタレート、ヒドロキシエチルセルロースフタレート、セルロースアセチルトトラヒドロフタレート、セルロースアセチルフタレート及び、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルのコポリマーから選択されることを特徴とする、請求項10記載の方法。

国際調査報告

International Application No. PCT/JP 89/00069

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (Inventor's classification, if any, in accordance with the International Patent Classification (IPC) or to best known classification and IPC)

IPC: A 61 K 9/54, A 61 K 9/24

2. FIELD OF INVENTION

International Classification: A 61 K

3. BACKGROUND OF THE INVENTION

Discussed in the prior art (as far as is known to the Applicant) is the prior art (as far as is known to the Applicant) in the field of the invention.

4. SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to a process for the preparation of a pharmaceutical composition, comprising the steps of:

A. A. 652807 (ROFFMANN - LA ROCHE) 8 March 1965

A. EP, A. 0239361 (KIMAFORU TECHNOLOGY, INC.) 30 September 1987, see the whole document, esp. page 4, lines 37-41

A. EP, A. 0040590 (AB HASSLE) 25 November 1981 (cited in the application)

5. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The drawings show the process for the preparation of a pharmaceutical composition, comprising the steps of:

A. A. 652807 (ROFFMANN - LA ROCHE) 8 March 1965

A. EP, A. 0239361 (KIMAFORU TECHNOLOGY, INC.) 30 September 1987, see the whole document, esp. page 4, lines 37-41

A. EP, A. 0040590 (AB HASSLE) 25 November 1981 (cited in the application)

6. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to a process for the preparation of a pharmaceutical composition, comprising the steps of:

A. A. 652807 (ROFFMANN - LA ROCHE) 8 March 1965

A. EP, A. 0239361 (KIMAFORU TECHNOLOGY, INC.) 30 September 1987, see the whole document, esp. page 4, lines 37-41

A. EP, A. 0040590 (AB HASSLE) 25 November 1981 (cited in the application)

7. CLAIMS

1. A process for the preparation of a pharmaceutical composition, comprising the steps of:

A. A. 652807 (ROFFMANN - LA ROCHE) 8 March 1965

A. EP, A. 0239361 (KIMAFORU TECHNOLOGY, INC.) 30 September 1987, see the whole document, esp. page 4, lines 37-41

A. EP, A. 0040590 (AB HASSLE) 25 November 1981 (cited in the application)

8. REFERENCES

A. A. 652807 (ROFFMANN - LA ROCHE) 8 March 1965

A. EP, A. 0239361 (KIMAFORU TECHNOLOGY, INC.) 30 September 1987, see the whole document, esp. page 4, lines 37-41

A. EP, A. 0040590 (AB HASSLE) 25 November 1981 (cited in the application)

9. OTHER INFORMATION

The present invention relates to a process for the preparation of a pharmaceutical composition, comprising the steps of:

A. A. 652807 (ROFFMANN - LA ROCHE) 8 March 1965

A. EP, A. 0239361 (KIMAFORU TECHNOLOGY, INC.) 30 September 1987, see the whole document, esp. page 4, lines 37-41

A. EP, A. 0040590 (AB HASSLE) 25 November 1981 (cited in the application)

10. SIGNATURE

T.K. WILLIS

国際調査報告

17 8900069
SA 31936

This report has been prepared by the International Patent Office (IPO) of the European Patent Office (EPO) in accordance with the provisions of the European Patent Convention (EPC) and the Patent Cooperation Treaty (PCT). The report is intended to provide information to the applicant and the public regarding the prior art in the field of the invention.

| Patent number and its priority | Publication date | Patent family number | Publication date |
|-----------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|
| BE-A- 652807 | 03-03-65 | DE-B- 1204363 | |
| | | FR-W- 4213 | |
| | | GB-A- 1017674 | 11-03-65 |
| | | NL-A- 6410436 | 04-03-69 |
| | | US-A- 3431338 | |
| EP-A- 0239361 | 30-09-87 | AU-A- 7012487 | 03-10-87 |
| | | JP-A- 62246513 | 27-10-87 |
| EP-A- 0040590 | 25-11-81 | SE-A- 8203805 | 22-11-81 |

For more details about this report, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/81

第1頁の続き

@Int. Cl. 5

A 61 K 37/02
45/00

識別記号

庁内整理番号

AAY 8317-4C
ABE 8415-4C
ADU 8415-4C
ADZ 8415-4C

THIS PAGE BLANK (USPTO)